

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-043590

(43)Date of publication of application : 23.02.1993

(51)Int.Cl.

C07H 3/04

C13F 1/02

(21)Application number : 03-200928

(71)Applicant : MORINAGA MILK IND CO LTD

(22)Date of filing : 09.08.1991

(72)Inventor : TOMITA MAMORU
SHIMAMURA SEIICHI
TAMURA YOSHITAKA
MIZOTA TERUHIKO
NAKANO SATOSHI
SUZAWA ITSUKO

(54) CRYSTAL LACTULOSE TRIHYDRATE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new high-purity lactulose crystal having stability even in a long-term preservation free from moisture absorption, containing no organic solvent such as alcohol.

CONSTITUTION: Crystal lactulose trihydrate having a molecular formula shown by $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$. A lactulose syrup containing 70-90wt.% calculated as lactulose anhydrous in solid content is concentrated to ≤ 10 wt.% lactose ratio in water contained in the syrup and 65-75wt.% whole solid content. The concentrated syrup is cooled to 2-20° C, seed crystal is added to the syrup and the syrup is stirred to form crystal lactulose trihydrate, which is separated.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 05.12.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2848721

[Date of registration] 06.11.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

Best Available Copy

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-43590

(43)公開日 平成5年(1993)2月23日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| C 0 7 H 3/04 | | 7822-4C | | |
| C 1 3 F 1/02 | | 2121-4B | | |

審査請求 未請求 請求項の数3(全 10 頁)

(21)出願番号 特願平3-200928

(22)出願日 平成3年(1991)8月9日

(71)出願人 000006127

森永乳業株式会社

東京都港区芝5丁目33番1号

(72)発明者 富田 守

神奈川県横浜市金沢区東朝比奈1-47-6

(72)発明者 島村 誠一

神奈川県横浜市港北区篠原町1558

(72)発明者 田村 吉隆

神奈川県横浜市港北区富士塚1-4-5

(72)発明者 薄田 輝彦

神奈川県横浜市泉区岡津町1298-20

(74)代理人 弁理士 西澤 利夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 結晶ラクチュロース三水和物とその製造法

(57)【要約】

【目的】 アルコール等の有機溶媒を含まず、高純度であり、吸湿等がなく、長期間の保存によっても安定である新規なラクチュロースの結晶を提供する。

【構成】 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$ の分子式を有する結晶ラクチュロース三水和物、および固形分中無水ラクチュロース換算でラクチュロースを70~90% (重量)の割合で含有するラクチュロース・シロップを、このシロップに含まれている乳糖の水中糖比および全固形分含量がそれぞれ10% (重量) 以下および65~75% (重量)の範囲に濃縮し、濃縮したシロップを2~20℃の温度に冷却し、ラクチュロースを種晶添加し、攪拌して結晶ラクチュロース三水和物を生成させたのち、この三水和物を分離することを特徴とする結晶ラクチュロース三水和物の製造法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$ の分子式を有する結晶ラクチュロース三水和物。

【請求項 2】 次の理化学的性質を有する請求項 1 記載の結晶ラクチュロース三水和物、

1) 元素分析

炭素：水素：酸素のモル比率が 12 : 28 : 14 であること、

2) 分子量

氷点降下法で測定した分子量が 396 ダルトンであること、

3) 水分

カルフィッシャー法で測定した水分含量が 13.6% (重量) であること

、4) 融点

キャピラリー式で測定した融点が 58~60℃ であること、および

5) 比旋光度

変旋光を示すが、平衡時 1% (重量) 水溶液を 20℃ で測定した比旋光度が $-43.1 \pm 0.3^\circ$ であること。

【請求項 3】 固形分中無水ラクチュロース換算でラクチュロースを 70~90% (重量) の割合で含有するラクチュロース・シロップを、このシロップに含まれている乳糖の水中糖比、および全固形分含量がそれぞれ 10% (重量) 以下および 65~75% (重量) の範囲に濃縮し、濃縮したシロップを 2~20℃ の温度に冷却し、ラクチュロースを種晶添加し、攪拌して結晶ラクチュロース三水和物を生成させたのち、この三水和物を分離することを特徴とする結晶ラクチュロース三水和物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、ビフィズス菌の増殖促進作用を有するラクチュロースの新規な結晶三水和物とその製造法に関するものである。本明細書において、結晶ラクチュロース三水和物は、 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$ の分子式を有する物質 (以下三水和物と記載することがある) であり、無水ラクチュロースは、従来知られている無水の結晶ラクチュロース (以下無水物と記載することがある) である。

【0002】

【従来の技術】 ラクチュロース (4-O-β-D-ガラクトピラノシル-D-フラクトフラノース) は、ビフィズス菌増殖促進因子として公知の物質であり、乳糖にロブリー・ドブリュイン転位を行って製造される天然に存在しない二糖類である。このラクチュロースは、水に対する溶解度が高いために、安定な粉末を得るのが困難であり、通常シロップ状で利用されている。しかしながら、繁雑な工程で粉末化、または結晶化した製品も市販されている。

【0003】 ラクチュロースの結晶を得る方法としては、アルコール類 (メタノール、エタノール等) を用いた晶析法が知られている。この方法では、高純度のラクチュロース結晶が得られるが、最終製品中に相当量のアルコール類が残存し、しかも高純度のラクチュロース結晶を得るためには、原料シロップからラクチュロース以外の糖類を除去してラクチュロース純度を高くしなければならぬこと、及びアルコール類を用いるために複雑な装置、処理が必要になること、等の問題がある。アルコール類を使用せずにラクチュロースの結晶または粉末を得る方法も開発されている [特開平 2-200693 号公報 (以下発明 1 と記載する)、特開平 1-153692 号公報 (以下発明 2 と記載する)、および特開昭 61-104800 号公報 (以下発明 3 と記載する)]。

【0004】 発明 1 は、高純度に精製したラクチュロース・シロップを、高濃度に濃縮し、少量のラクチュロースを添加して結晶を生成させ、得られた結晶を減圧乾燥し、乾燥物を粉砕してラクチュロース粉末を得る方法である。発明 2 は、ラクチュロース濃度が 50~80% (重量。以下特に断りのない限り同じ)、乳糖濃度がラクチュロース濃度の 5% 以下、ガラクトース濃度がラクチュロース濃度の 5% 以下、およびその他の炭水化物の濃度がラクチュロース濃度の 4% 以下であるラクチュロース水溶液からラクチュロースを結晶させ、分離する方法である。

【0005】 発明 3 は、固形分中 60% 以上のラクチュロースを含むラクチュロース水溶液を濃縮し、得られた濃縮物を 60~110℃ に保ちつつ、これに結晶種を加えて濃縮物の最終固形分を 94~98% に調整して、練合し、得られた固化物を粉砕する方法である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記従来の方法のうち、発明 1 は、精製ラクチュロース・シロップの全固形分を粉末化するので、シロップの精製度以上に純度を高くすることはできない。また、発明 2 の方法の場合には、固形分中のラクチュロース濃度が 94.3% 以上でなければならず、通常得られるラクチュロース・シロップを極めて高純度に精製する必要がある。

【0007】 さらに、これら従来の発明により得られるラクチュロースの結晶は、それらの分析結果からいづれも無水物である。無水物は、高湿度の環境下で保存した場合、吸湿して固化、潮解を生じ、長期間保存した場合には、褐変、分解するので、製品を充填する容器、および保存条件には特別の配慮が必要であった。以上のように、従来ラクチュロースの結晶は無水ラクチュロースであり、結晶水を有する安定なラクチュロースの結晶 (水和物) については、文献に未記載であり、従来知られていなかった。

【0008】 この発明は、以上の通りの事情に鑑みてな

されたものであり、アルコール等の有機溶媒を含まず、高純度であり、吸湿等がなく、長期間の保存によっても安定なラクチュロースの結晶とその製造法を提供することを目的としている。

【0009】

【課題を解決するための手段】この発明の発明者等は、安定なラクチュロースの結晶について研究した結果、ラクチュロースの新規な三水和物が存在すること、およびこの新規な三水和物が通常の低いラクチュロース純度のシロップから容易に得られることを発見し、しかもこの結晶が極めて安定であること、および有用であることを確認し、この発明を完成した。

【0010】すなわち、この発明は上記の課題を解決するものとして、 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$ の分子式を有する結晶ラクチュロース三水和物を提供する。またこの発明は、固形分中無水ラクチュロース換算でラクチュロースを70～90%（重量）の割合で含有するラクチュロース・シロップを、このシロップに含まれている乳糖の水中糖比、および全固形分含量がそれぞれ10%（重量）以下および65～75%（重量）の範囲に濃縮し、濃縮したシロップを2～20℃の温度に冷却し、ラクチュロースを種晶添加し、攪拌して結晶ラクチュロース三水和物を生成させたのち、この三水和物を分離することを特徴とする結晶ラクチュロース三水和物の製造法を提供する。

【0011】この発明の三水和物は次のようにして製造することができる。出発物質として用いるラクチュロース・シロップは、公知の方法（例えば、特許第874,954号等）により製造された物であってもよく、市販品であってもよい。通常、ラクチュロース・シロップは、水分の他、45～55%のラクチュロース、2～8%のガラクトース、2～5%の乳糖、および2～8%のその他糖類を含んでおり、固形分中のラクチュロース純度は70～90%である。この発明の方法においては、この通常のラクチュロース・シロップを何ら精製することなく、そのまま出発物質として使用することができる。なお、固形分中のラクチュロース濃度が70%未満の場合、ラクチュロース以外の物質が結晶し易くなり、三水和物の分離が困難となり、望ましくない。

【0012】ラクチュロース・シロップには溶解度の低い乳糖が含まれているので、三水和物を得るためには、乳糖の結晶を可及的に排除するのが望ましい。そのためにラクチュロース・シロップに含まれている乳糖の水中糖比〔乳糖含量／（乳糖含量＋水分含量）〕を10%以下、全固形分濃度を65～75%に濃縮する。全固形分濃度が65%未満の場合には、ラクチュロースが過飽和とならないため三水和物の析出がないか、または析出しても収量が低い。逆に全固形分濃度が75%を超える場合、ラクチュロース・シロップの粘度が高くなり、取扱いが困難となる。次いで濃縮ラクチュロース・シロップ

を2～20℃の温度に冷却し、ラクチュロースを種晶添加し、攪拌して結晶を析出させる。結晶を析出させるには、可及的に低い温度が望ましく、しかも徐冷して大きな結晶を析出させるのが望ましい。種晶添加（シーディング）するラクチュロースは、三水和物が望ましい。

【0013】充分結晶を生成させ、のち三水和物を公知の方法（例えば、遠心濾過法、デカンテーション法等）で分離する。分離した三水和物を水洗し、不純物を除去するが、三水和物は溶解度が高いので、可及的少量の冷水で行うのが望ましい。次いで水洗した三水和物を乾燥する。加温した場合、三水和物が溶解して結合し、塊となって乾燥が困難となる。従って、例えば流動乾燥、真空乾燥等により室温で乾燥し、三水和物を得る。

【0014】以上のようにして得られた三水和物は、次に示す理化学的性質を有する他、水に溶解するとき吸熱するので、口に入れたとき冷感を有し、更に高湿度の環境においても長期間安定である。この発明の三水和物は次の理化学的性質を有する。

（1）分子式

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$ の分子式を有する。

（2）元素分析

炭素：水素：酸素のモル比率が12：28：14である。

（3）分子量

水点降下法で測定した分子量が396ダルトンである。

（4）水分

カールフィッシャー法で測定した水分含量が13.6%（重量）である。

（5）融点

キャピラリー式で測定した融点が58～60℃である。

（6）比旋光度

変旋光を示すが、平衡時1%（重量）水溶液を20℃で測定した比旋光度が $-43.1 \pm 0.3^\circ$ である。

（7）呈色反応

| | |
|----------|----|
| フェーリング試験 | 陽性 |
| アンモニア試験 | 陽性 |
| レゾルシン試験 | 陽性 |
| ニンヒドリン試験 | 陰性 |

（8）ラクチュロースの定性および定量

第22改正アメリカ薬局方記載の方法〔ザ・ユナイテッド・ステーツ・ファーマコピア（The United States Pharmacopeia; twenty-second revision）、571ページ、ユナイテッド・ステーツ・ファーマコピア・コンベンション（United States Pharmacopeia Convention, Inc.）、1990年〕による液体クロマトグラフ法および日本薬局方外医薬品成分規格記載の方法（厚生省監修、「日本薬局方外医薬品成分規格1986」、1124ページ、薬業時報社、1986年）によるガスクロマトグラフ法で試験した結果、いずれも無水物と同一のカラム保持時間を示し、その定量値はいずれも86.4%

であった。

(9) 酸性、塩基性、中性の別
中性

(10) 赤外線吸収スペクトル

図 1 に示すとおりである。図 1 はニジオールに分散し、測定した赤外線吸収スペクトルである。図 1 の横軸は波数、縦軸は吸収を示す。3600~3200 cm^{-1} (νOH) と 1200~1000 cm^{-1} (νCO) に糖類一般の複雑な吸収を示し、無水物とは 1200~900 cm^{-1} の領域の吸収スペクトルに差異が認められる。

(11) 溶解性

水に易溶。メタノールに可溶、ただし速やかに無水物が析出する。エタノールに不溶、ただし速やかに無水物となり、溶解する。アセトン、エチルエーテル、ベンゼンに不溶。

(12) 色調

無色または白色

この発明の三水和物は、従来公知の無水物と同様の用途を有しており、便秘改善剤、肝性脳症治療剤、肝性昏睡治療剤、高アンモニア血症等の医薬品に、ビフィズス菌増殖因子として食品、医薬品に、ノンカロリー甘味剤、虫歯予防甘味剤、低甘味剤等として食品に、そのまま、他の成分と混合して粉状、または錠剤等として使用することができる。このような用途にこの発明の三水和物を使用した場合、吸湿性がないので、通常の保存状態では製品品質の劣化がなく、無水物よりも優れた保存安定性を示す。

【0015】次に試験例を示してこの発明を詳しく説明する。

(試験例 1) この試験は、水への溶解時の性状を調べるために行った。実施例 2 と同一の方法により製造した三水和物、およびこの三水和物をメタノールから 2 回再結晶して得られた無水物 (融点 167~169℃) 各 5 g を 25℃ に維持された雰囲気下に保存し、のち正確に 25℃ に調整した水 50 ml に添加し、攪拌して溶解し、完全に溶解した時の液温を測定した。その結果、三水和物溶液は 23.3℃ であり、無水物溶液は 25.2℃ であった。無水物は溶解時わずかに発熱するのに対して三水和物は吸熱し、三水和物は明らかに無水物とは異なった性質を有していることが判明した。このことは、三水和物を口に入れたとき冷感を伴う甘味を感じるという独特の性質である。

(試験例 2) この試験は、高湿度下での安定性を調べるために行った。

【0016】試験例 1 と同一の試料各 1 g を秤量ビンに精秤し、30℃ または 25℃ において相対湿度 100%、93%、または 81% で 2~100 時間保持し、吸湿による重量の増加率 (%) および外観を観察した。その結果は表 1 に示したとおりである。表 1 から明らかのように、三水和物は無水物に比して高湿度においても安定であり、30℃ および 25℃、相対湿度 81% において無水物は吸湿して次第に潮解したのに対して、三水和物はわずか 1% 吸湿したのみで平衡状態に達し、安定な状態を維持した。従って、この発明の三水和物は、従来公知の無水物よりも、高湿度において極めて安定であることが認められた。

【0017】

【表 1】

| 試料 | 温度 (℃) | 保 持時 時間 (分) | 吸湿による重量増加率 (%) | | |
|------------------|-----------|----------------------|----------------|---------|--------|
| | | | 相 対 湿 度 (%) | | |
| | | | 100 | 93 | 81 |
| 三 水 和 物 | 30 | 2 | 2.2 | 1.8 | 1.3 |
| | | 4 | 3.3 | 1.9 | 1.1 |
| | | 6 | 4.2 | 1.8 | 1.0 |
| | | 11 | 6.4 | 2.0 | 1.1 |
| | | 24 | 14.0* | 3.4 | 1.0 |
| | | 48 | 39.6** | 11.9* | 1.2 |
| | 25 | 6 | 3.0 | 2.0 | 1.0 |
| | | 20 | 7.1 | 2.4 | 0.9 |
| | | 51 | 19.3* | 5.1 | 0.9 |
| | | 100 | 37.8** | 10.0* | 1.0 |
| 無 水 和 物 | 30 | 2 | 2.3 | 1.3 | 0.7 |
| | | 4 | 4.8 | 3.0 | 1.2 |
| | | 6 | 7.6 | 4.5 | 1.7 |
| | | 11 | 13.6* | 8.0 | 3.1 |
| | | 24 | 29.5** | 19.3** | 7.1 |
| | | 48 | 63.5*** | 46.3*** | 20.3** |
| | 25 | 6 | 5.6 | 3.8 | 1.5 |
| | | 20 | 19.8* | 13.8* | 5.5 |
| | | 51 | 45.1*** | 31.4** | 12.5 |
| | | 100 | 66.1*** | 48.4*** | 22.9** |

(注)

* : 一部が潮解したことを示す。

** : 大部分が溶解したことを示す。

*** : 完全に溶解したことを示す。

【0018】次に実施例を示してこの発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、この発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0019】

【実施例】

実施例1

市販のラクチュロース・シロップ（森永乳業社製。固形分中のラクチュロース73.5%、乳糖4.4%、ガラクトース10.7%、およびその他の糖類11.4%）を、乳糖の水中糖比9.9%、および全固形分71.5%に濃縮し、濃縮液10kgを20℃に冷却し、三水和物

1) 水分

カールフィッシャ法による水分

13.7%

室温、五酸化リン上で失われる水分

0.1%

30gを種晶添加し、攪拌しながら7日間を要して5℃まで徐々に冷却し、三水和物の結晶を生成させた。10日後、上澄液の固形分含量が68.9%に低下した結晶を含む液から、濾布式遠心分離機（国産遠心器社製）で結晶を分離し、5℃の冷水で結晶を水洗し、三水和物約1.4kgを得た。この三水和物を真空乾燥機（ヤマト科学社製）を用いて25℃で16時間乾燥し、粉末状の三水和物約1.34kgを得た。

【0020】得られた粉末状三水和物の理化学的性質は次のとおりであった。

2) ラクチュロース定量値

| | |
|------------------------|-------|
| 前記と同一の液体クロマトグラフ法による定量値 | 84.9% |
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物中 | 98.4% |

3) 融点

| | |
|----------------|--------|
| 前記と同様の方法による測定値 | 57~60℃ |
|----------------|--------|

4) 比旋光度

| | |
|--------------------------------------|--------|
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物の1%水溶液を20℃で測定（平衡時） | -42.0° |
|--------------------------------------|--------|

実施例2

ラクチュロース・シロップ（森永乳業社製。固形分中のラクチュロース85.6%、乳糖3.1%、ガラクトース5.2%、およびその他の糖類6.1%）を、乳糖の水中糖比6.9%、および全固形分70.6%に濃縮し、濃縮液10kgを15℃に冷却し、三水和物30gを種晶添加し、攪拌しながら7日間を要して5℃まで徐々に冷却し、三水和物の結晶を生成させた。10日後、上

澄液の固形分含量が67.5%に低下した結晶を含む液から、濾布式遠心分離機（国産遠心器社製）で結晶を分離し、5℃の冷水で結晶を水洗し、三水和物約1.55kgを得た。この三水和物を流動造粒乾燥機（大川原製作所製）を用いて30℃で4時間流動乾燥し、粉末状の三水和物約1.48kgを得た。

【0021】得られた粉末状三水和物の理化学的性質は次のとおりであった。

1) 水分

| | |
|-------------------|-------|
| カールフィッシャ法による水分 | 14.0% |
| 室温、五酸化ニリン上で失われる水分 | 0.4% |

2) ラクチュロース定量値

| | |
|------------------------|-------|
| 前記と同一の液体クロマトグラフ法による定量値 | 85.8% |
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物中 | 99.7% |

3) 融点

| | |
|----------------|--------|
| 前記と同様の方法による測定値 | 58~60℃ |
|----------------|--------|

4) 比旋光度

| | |
|--------------------------------------|--------|
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物の1%水溶液を20℃で測定（平衡時） | -42.8° |
|--------------------------------------|--------|

実施例3

ラクチュロース・シロップ（森永乳業社製。固形分中のラクチュロース88.5%、乳糖3.0%、ガラクトース3.7%、およびその他の糖類4.8%）を、乳糖の水中糖比5.6%、および全固形分66.2%に濃縮し、濃縮液10kgを15℃に冷却し、三水和物100gを種晶添加し、攪拌しながら4日間を要して2℃まで徐々に冷却し、三水和物の結晶を生成させた。7日後、上

澄液の固形分含量が63.5%に低下した結晶を含む液から、濾布式遠心分離機（国産遠心器社製）で結晶を分離し、5℃の冷水で結晶を水洗し、三水和物約1.11kgを得た。この三水和物を流動造粒乾燥機（大川原製作所製）を用いて25℃で4時間流動乾燥し、粉末状の三水和物約1.05kgを得た。

【0022】得られた粉末状三水和物の理化学的性質は次のとおりであった。

1) 水分

| | |
|-------------------|-------|
| カールフィッシャ法による水分 | 14.0% |
| 室温、五酸化ニリン上で失われる水分 | 0.5% |

2) ラクチュロース定量値

| | |
|------------------------|-------|
| 前記と同一の液体クロマトグラフ法による定量値 | 85.8% |
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物中 | 99.8% |

3) 融点

| | |
|----------------|--------|
| 前記と同様の方法による測定値 | 58~60℃ |
|----------------|--------|

4) 比旋光度

| | |
|--------------------------------------|--------|
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物の1%水溶液を20℃で測定（平衡時） | -42.9° |
|--------------------------------------|--------|

【0023】

【発明の効果】この発明によって奏せられる効果は次のとおりである。

(1) この発明の新規な三水和物は、高湿度の環境下で

極めて安定である。

(2) この発明の新規な三水和物は、水に溶解するとき吸熱するので、冷感を伴う独特の甘味を呈する。

(3) この発明の方法は、ラクチュロース・シロップを

精製する必要がないので、製造工程が極めて簡単である。

(4) この発明の方法は、有機溶媒を使用しないので、安全な製品が得られる。

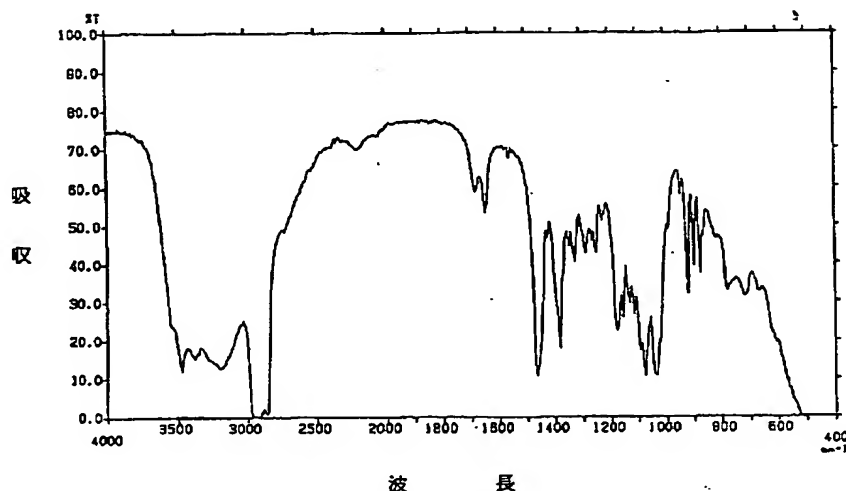
(5) この発明の方法により、高純度の三水和物を得る

ことができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】この発明の三水和物の赤外線吸収スペクトル図である。

【図 1】



【手続補正書】

【提出日】平成 4 年 7 月 2 9 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 2

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項 2】 次の理化学的性質を有する請求項 1 記載の結晶ラクチュロース三水和物、

1) 元素分析

炭素：水素：酸素のモル比率が 1 2 : 2 8 : 1 4 であること、

2) 分子量

氷点降下法で測定した分子量が 3 9 6 ダルトンであること、

3) 水分

カールフィッシャー法で測定した水分含量が 1 3 . 6 % (重量) であること、

4) 融解開始点

キャピラリー式で測定した融解開始点が 5 8 ~ 6 0 °C であること、および

5) 比旋光度

変旋光を示すが、平衡時 1 % (重量) 水溶液を 2 0 °C で測定した比旋光度が - 4 3 . 1 ± 0 . 3 ° であること。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正内容】

【0 0 1 4】以上のようにして得られた三水和物は、次に示す理化学的性質を有する他、水に溶解するとき吸熱するので、口に入れたとき冷感を有し、更に高湿度の環境においても長期間安定である。この発明の三水和物は次の理化学的性質を有する。

(1) 分子式

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3H_2O$ の分子式を有する。

(2) 元素分析

炭素：水素：酸素のモル比率が 1 2 : 2 8 : 1 4 である。

(3) 分子量

氷点降下法で測定した分子量が 3 9 6 ダルトンである。

(4) 水分

カールフィッシャー法で測定した水分含量が 1 3 . 6 % (重量) である。

(5) 融解開始点

キャピラリー式で測定した融解開始点が 5 8 ~ 6 0 °C である。

(6) 比旋光度

変旋光を示すが、平衡時 1 % (重量) 水溶液を 2 0 °C で

測定した比旋光度が $-43.1 \pm 0.3^\circ$ である。

(7) 呈色反応

| | |
|----------|----|
| フェーリング試験 | 陽性 |
| アンモニア試験* | 陽性 |
| レゾルシン試験 | 陽性 |
| ニンヒドリン試験 | 陰性 |

*：アンモニア試験は、イギリス薬局方記載の方法〔ブリティッシュ・ファーマコピア(British Pharmacopoeia)、第1巻、328ページ、オフィス・オブ・ザ・ブリティッシュ・ファーマコピア・コミッション(Office of the British Pharmacopoeia Commission)、1988年〕に従い、結晶ラクチュロース三水和物の5%(W/V)溶液5mlを9Mアンモニア5mlとともに水槽中で80℃に10分間加熱して行った。

(8) ラクチュロースの定性および定量

第22改正アメリカ薬局方記載の方法〔ザ・ユナイテッド・ステーツ・ファーマコピア(The United States Pharmacopoeia; twenty-second revision Supplement 1)、2138ページ、ユナイテッド・ステーツ・ファーマコピア・コンベンション(United States Pharmacopoeia Convention, Inc.)、1990年〕による液体クロマトグラフ法および日本薬局方外医薬品成分規格記載の方法(厚生省監修、「日本薬局方外医薬品成分規格1986」、1124ページ、薬業時報社、1986年)によるガスクロマトグラフ法で試験した結果、いずれも無水物と同一のカラム保持時間を示し、その定量値はいずれも86.4%であった。

(9) 酸性、塩基性、中性の別

中性

(10) 赤外線吸収スペクトル

図1に示すとおりである。図1はニジオールに分散し、測定した赤外線吸収スペクトルである。図1の横軸は波数、縦軸は吸収を示す。 $3600 \sim 3200 \text{ cm}^{-1}$ (νOH)と $1200 \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$ (νCO)に糖類一般の複雑な吸収を示し、無水物とは $1200 \sim 900 \text{ cm}^{-1}$ の領域の吸収スペクトルに差異が認められる。

(11) 溶解性

水に易溶。メタノールに可溶、ただし速やかに無水物が析出する。エタノールに不溶、ただし速やかに無水物となり、溶解する。アセトン、エチルエーテル、ベンゼンに不溶。

(12) 色調

無色または白色

この発明の三水和物は、従来公知の無水物と同様の用途を有しており、便秘改善剤、肝性脳症治療剤、肝性昏睡治療剤、高アンモニア血症等の医薬品に、ビフィズス菌増殖因子として食品、医薬品に、ノンカロリー甘味剤、虫歯予防甘味剤、低甘味剤等として食品に、そのまま、他の成分と混合して粉状、または錠剤等として使用することができる。このような用途にこの発明の三水和物を使用した場合、吸湿性がないので、通常の保存状態では製品品質の劣化がなく、無水物よりも優れた保存安定性を示す。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】次に試験例を示してこの発明を詳しく説明する。

(試験例1) この試験は、水への溶解時の性状を調べるために行った。実施例2と同一の方法により製造した三水和物、およびこの三水和物をメタノールから2回再結晶して得られた無水物(融点 $167 \sim 169^\circ \text{C}$)各5gを 25.0°C に維持された雰囲気下に保存し、のち正確に 25.0°C に調整した水50mlに添加し、攪拌して溶解し、完全に溶解した時の液温を測定した。その結果、三水和物溶液は 23.3°C であり、無水物溶液は 25.2°C であった。無水物は溶解時わずかに発熱するのに対して三水和物は吸熱し、三水和物は明らかに無水物とは異なった性質を有していることが判明した。このことは、三水和物を口に入れたとき冷感を伴う甘味を感じるという独特の性質である。

(試験例2) この試験は、高湿度下での安定性を調べるために行った。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正内容】

【0020】得られた粉末状三水和物の理化学的性質は次のとおりであった。

1) 水分

| | |
|-------------------|-------|
| カールフィッシャ法による水分 | 13.7% |
| 室温、五酸化ニリン上で失われる水分 | 0.1% |

2) ラクチュロース定量値

| | |
|------------------------|-------|
| 前記と同一の液体クロマトグラフ法による定量値 | 84.9% |
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物中 | 98.4% |

3) 融解開始点

| | |
|----------------|-----------------------------|
| 前記と同様の方法による測定値 | $57 \sim 60^\circ \text{C}$ |
|----------------|-----------------------------|

4) 比旋光度

室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物の 1% 水溶液を 20℃ で測定（平衡時）
-43.0°

実施例 2

ラクチュロース・シロップ（森永乳業社製。固形分中のラクチュロース 85.6%、乳糖 3.1%、ガラクトース 5.2%、およびその他の糖類 6.1%）を、乳糖の水中糖比 6.9%、および全固形分 70.6% に濃縮し、濃縮液 10kg を 15℃ に冷却し、三水和物 30g を種晶添加し、攪拌しながら 7 日間を要して 5℃ まで徐々に冷却し、三水和物の結晶を生成させた。10 日後、上澄液の固形分含量が 67.5% に低下した結晶を含む液から、濾布式遠心分離機（国産遠心器社製）で結晶を分離し、5℃ の冷水で結晶を水洗し、三水和物約 1.55

kg を得た。この三水和物を流動造粒乾燥機（大川原製作所製）を用いて 30℃ で 4 時間流動乾燥し、粉末状の三水和物約 1.48kg を得た。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正内容】

【0021】得られた粉末状三水和物の理化学的性質は次のとおりであった。

1) 水分

| | |
|-------------------|-------|
| カールフィッシャ法による水分 | 14.0% |
| 室温、五酸化ニリン上で失われる水分 | 0.4% |

2) ラクチュロース定量値

| | |
|------------------------|-------|
| 前記と同一の液体クロマトグラフ法による定量値 | 85.8% |
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物中 | 99.7% |

3) 融解開始点

| | |
|----------------|--------|
| 前記と同様の方法による測定値 | 58~60℃ |
|----------------|--------|

4) 比旋光度

室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物の 1% 水溶液を 20℃ で測定（平衡時）
-42.8°

実施例 3

ラクチュロース・シロップ（森永乳業社製。固形分中のラクチュロース 88.5%、乳糖 3.0%、ガラクトース 3.7%、およびその他の糖類 4.8%）を、乳糖の水中糖比 5.6%、および全固形分 66.2% に濃縮し、濃縮液 10kg を 15℃ に冷却し、三水和物 100g を種晶添加し、攪拌しながら 4 日間を要して 2℃ まで徐々に冷却し、三水和物の結晶を生成させた。7 日後、上澄液の固形分含量が 63.5% に低下した結晶を含む液から、濾布式遠心分離機（国産遠心器社製）で結晶を分離し、5℃ の冷水で結晶を水洗し、三水和物約 1.11

kg を得た。この三水和物を流動造粒乾燥機（大川原製作所製）を用いて 25℃ で 4 時間流動乾燥し、粉末状の三水和物約 1.05kg を得た。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正内容】

【0022】得られた粉末状三水和物の理化学的性質は次のとおりであった。

1) 水分

| | |
|-------------------|-------|
| カールフィッシャ法による水分 | 14.0% |
| 室温、五酸化ニリン上で失われる水分 | 0.5% |

2) ラクチュロース定量値

| | |
|------------------------|-------|
| 前記と同一の液体クロマトグラフ法による定量値 | 85.8% |
| 室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物中 | 99.8% |

3) 融解開始点

| | |
|----------------|--------|
| 前記と同様の方法による測定値 | 58~60℃ |
|----------------|--------|

4) 比旋光度

室温、五酸化ニリン上で乾燥した乾燥物の 1% 水溶液を 20℃ で測定（平衡時）
-42.9°

【手続補正 7】

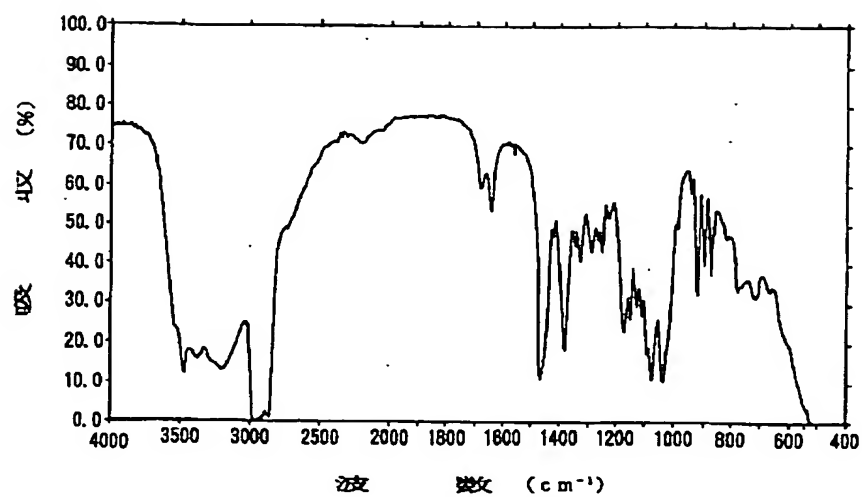
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 中野 聡
神奈川県横浜市旭区希望ヶ丘118 森永希
望ヶ丘寮

(72)発明者 須澤 以津子
神奈川県綾瀬市大上 6-10-5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.